Lane Medical Library

Aus der Physiologisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel.

Ueber die Löslichkeit von Quecksilbersalzen in Galle

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Basel
vorgelegt von

Maria Fischer
aus Willisau (Luzern)

Basel 1930
Druck von Benno Schwabe & Co.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor K. Spiro
Tag der Promotion: 28. November 1929

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 60. Jahrgang 1930, No. 10, Seite 223

0552

MEINER LIEBEN MUTTER
GEWIDMET

Ebenso wie für die Physiologie ist es auch für die Pharmakologie und Toxikologie ein wichtiges Problem, wie eine Resorption jener Metalle (Kationen) im Darm möglich ist, die mit Karbonat- und Phosphation unlösliche Salze bilden. Die Kalksalze sowohl wie die Magnesiumsalze bilden bekanntlich unlösliche Phosphate und speziell vom Kalzium ist nachgewiesen, daß es als unlösliches Phosphat bei der Reaktion, die im Dünndarm herrscht, ausfällt, ja sogar bei erheblich saurerer Reaktion, denn es ist bis zu p_H 5,6 schwer löslich. Man weiß aber durch ältere und neuere Untersuchungen, von letzteren nenne ich namentlich jene von *K. Klinke*,[1]) daß die Galle Kalziumphosphat- und -karbonat in erheblichen Mengen auflöst, und ebenso sprechen auch pathologisch-anatomische Tatsachen dafür, daß die Galle für die Kalkresorption sogar eine ausschlaggebende Rolle spielt, denn wenn im Tierversuch die Galle nach außen abgeleitet wird, so tritt nach Versuchen von *Seyderhelm* und *Tammann* eine Osteoporose ein. Daß die Galle auch für die Resorption der Magnesiumsalze die gleiche wichtige Rolle als Lösungsmittel spielt, hat vor zwei Jahren *L. Augsberger*[2]) im hiesigen Institut gezeigt.

Es lag daher die Vermutung nahe, daß auch die pharmakologisch wichtigen Schwermetalle durch ihre Löslichkeit in Galle zur Resorption gelangen können. Wir wurden darauf geführt, als wir gelegentlich die Beobachtung machten, daß Galle beim Zusammenbringen mit Quecksilberoxyd eine schöne grüne Farbe zeigt, die offenbar auf der Bildung von Biliverdin beruht und ein bequemes Mittel ist zum *Nachweis von Gallenfarbstoffen*. Noch in einer Verdünnung der Galle von 1:32 läßt sich das Bilirubin auf diese Weise mit Merkurioxyd nachweisen. Die grüne Lösung ist auch beim Ueberschuß von Quecksilberoxyd beständig: die Löslichkeit des Quecksilberoxyds ist beschränkt, so daß immer nur

[1]) Ergeb. d. Physiol. *26*, 235. 1928.
[2]) Schw. med. Wochensch. *57*, 1069. 1927.

eine begrenzte Quantität des als Katalysator der Oxydation wirkenden Metalls gelöst wird.

Es ergab sich daraus von selbst die Frage nach dem Grade der Löslichkeit der Quecksilbersalze in Galle. Nun bestehen zur Bestimmung des Quecksilbers relativ viele Methoden, seitdem gerade neuerdings wieder eine überraschend große Häufigkeit von Quecksilbervergiftungen auch im täglichen Leben (Zahnfüllungen) infolge eingeatmeter Quecksilberdämpfe durch *A. Stock* behauptet worden ist. Von ihm und auch von anderer Seite sind Methoden für den Nachweis und die Bestimmung minimalster Quecksilbermengen ausgearbeitet worden. Für uns kam es aber bei den Löslichkeitsbestimmungen nicht so sehr darauf an, nur wenige Gamma Quecksilber zu bestimmen, sondern im Vergleich zu diesen Ultramikromethoden genügte es uns vielmehr, Mengen festzustellen, die ungefähr um ein Milligramm herum liegen, also ungefähr tausendmal so groß sind, als diejenigen, die bei den oben genannten toxikologischen Versuchen in Betracht kommen. Da eine solche Methode auch für mannigfache andere toxikologische Fragen wichtig ist, habe ich versucht zunächst ein Verfahren, beziehungsweise eine neue Titrationsmethode hiefür auszuarbeiten und diese mit der in geeigneter Weise modifizierten Methode der Elektrolyse verglichen.

Versuche zur Bestimmung kleiner Quecksilbermengen.

Zu diesen Versuchen wurden zwei Methoden herangezogen, die eine wurde von *Spacu* und *Dick* angegeben, und von mir für Mikromengen umgearbeitet, die zweite ist die längst bekannte Quecksilberbestimmung auf elektrolytischem Wege.

G. Spacu und *J. Dick*[3]) haben eine Schnellmethode zur Bestimmung von Quecksilber ausgearbeitet. Sie fällen das Quecksilber mit Bichromatlösung und Pyridin; es bildet sich ein Niederschlag: $(HgPy_n)\,Cr_2O_7$, der von ihnen gewichts-analytisch bestimmt wird. Sie arbeiteten mit Quecksilbermengen von 100-300 mgr.

Es sollte nun versucht werden, mit dieser Methode auch kleinere Quecksilbermengen nachzuweisen und eine titrimetrische Bestimmung zu versuchen, die weniger Zeit in Anspruch nimmt, als der gravimetrische Nachweis. Deshalb wurde der Niederschlag durch Zugabe von 4,5 ccm 1,5%iger Kaliumbichromatlösung und 3 Tropfen Pyridin zu Sublimatlösung im Zentrifugiergläschen hergestellt, nach mehrstündigem Stehen abzentrifugiert und mit 80%igem Alkohol ausgewaschen, hierauf in Salzsäure gelöst, Kaliumjodat zugesetzt und das ausgeschiedene Jod mit n/100 Natriumthiosulfatlösung zurück titriert.

[3]) Z. f. anal. Chem. *76*, 273. 1929.

Im Niederschlag (HgPyn) Cr_2O_7 entspricht ein Atom Quecksilber einem Rest Cr_2O_7, der in saurer Lösung 6 Jodionen zu oxydieren vermag. Demnach entspricht bei der Titration ein Volumen 1 mol. Quecksilberlösung 6 Volumen 1 n-Natriumthiosulfat oder ein Volumen 1 n-Quecksilberlösung entspricht 3 Volumen 1 n-Thiosulfatlösung.

Modellversuche: Ausreichend genaue Werte erhält man bei der Bestimmung von Quecksilber in rein wäßriger neutraler Lösung, bis herab zu Mengen von 0,25 mgr Quecksilber. Es wurde immer mit einer 0,005 n-Sublimatlösung gearbeitet. Die oben angegebene titrimetrische Methode kann also sehr gut an Stelle der gewichts-analytischen verwendet werden.

Angewandte Hg-Menge	Verbrauchte n-100 - $Na_2S_2O_3$-Menge Berechnet	Gefundene	Gefundene Hg-Menge in %
2 ccm 0,005 n-$HgCl_2$ (1 mgr. Hg)	3,00	2,84	94,5
2 „ „ „	3,00	2,94	98,0
2 „ „ „	3,00	3,04	101,3
2 „ „ „	3,00	3,25	108,3
1 „ „ „ (0,5 mgr. Hg)	1,5	1,45	97,0
1 „ „ „	1,5	1,46	97,1
1 „ „ „	1,5	1,47	98,2
1 „ „ „	1,5	1,54	100,4
1 „ „ „	1,5	1,55	100,7
0,5 ccm 0,005 n-$HgCl_2$ (0,25 mgr. Hg)	0,75	0,69	92,9
0,5 „ „ „	0,75	0,71	95,2
0,5 „ „ „	0,75	0,73	97,0
0,5 „ „ „	0,75	0,78	104,0

Die meisten Veraschungen wurden in saurer Lösung vorgenommen; für den Nachweis von Quecksilber in einer solchen Lösung muß die Säure weggeschafft werden, da der Niederschlag in Säure löslich ist. Die salpetersaure Lösung von Sublimat vor dem Zusatz von Bichromat und Pyridin durch Zusatz von Alkali zu neutralisieren, führt darum zu keinem Erfolg, weil leicht basische Quecksilbersalze sich bilden, die mit Bichromat und Pyridin keine Verbindung mehr eingehen. Es wurde nun versucht, diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß die saure Sublimatlösung zuerst mit Bichromat und Pyridin versetzt und dann erst mit Alkali neutralisiert wurde. Doch konnten auch auf diesem Wege keine guten Resultate erzielt werden, da bei zu geringem Alkalizusatz der Niederschlag nicht, bei geringer Ueberdosierung aber stark verzögert ausfällt, wobei nicht ein goldgelber, in feinen Nadeln kristallisierender, sondern ein hellgelber, flockiger Nieder-

schlag auftritt. Die dabei gewonnenen Werte sind nicht nur viel zu niedrig, sondern auch unstabil:

Es wurde weiter versucht, die überschüssige Säure durch Eindampfen zu vertreiben. Die mit 1 ccm 2-n Salpetersäure versetzte Sublimatlösung wurde im Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und jetzt diese wäßrige Lösung mit Bichromat und Pyridin versetzt. Die erhaltenen Werte waren immer noch zu niedrig. Es geht bei diesem Verfahren scheinbar Quecksilber verloren, sei es, daß Quecksilber an das Glas adsorbiert und nach dem Verdampfen der Säure an das Wasser nicht mehr oder nur langsam abgegeben wird, wie wir das vom Silber her kennen, sei es, daß beim Verdampfen im Wasserbad ein Teil des Quecksilbers sich verflüchtigt. Tatsächlich wurde bei Ueberspannen der Verdampfungsröhrchen mit Filtrierpapier und dessen nachträglicher Behandlung mit Schwefelwasserstoff gefunden, daß in der letzten Phase der Verdampfung etwas Quecksilber fortgeht. Brauchbare Resultate erhielt ich, wenn ich das Verdampfen der Säure bei Zimmertemperatur im Vacuumapparat vornahm. Die Resultate differierten wenig, ob von einer salpetersauren oder salzsauern Sublimatlösung ausgegangen wurde.

Zusatz zu 1 ccm $HgCl_2$ 0,005 n	Verbrauchtes n-100 Thiosulfat Berechnet ccm	Gefunden ccm	Gefundenes Hg in %
1 ccm HCl 2 n	1,5	1,42	94,7
1 „ „	1,5	1,46	97,6
1 „ „	1,5	1,65	98,2
1 ccm HNO_3 2 n	1,5	1,40	93,5

Wo es sich um größere Reihen von Versuchen handelt, ist diese Methodik also, obgleich immer etwas zu geringe Werte erhalten wurden, brauchbar, und deshalb ist sie hier in aller Kürze mitgeteilt.

Um die Frage, ob eine erhöhte Löslichkeit von in Wasser schwerlöslichen Quecksilbersalzen in Galle besteht, prinzipiell durch eindeutige Versuche zu erledigen, habe ich bei den weiteren Versuchen, Quecksilber in kleinen Mengen quantitativ nachzuweisen, auch noch die Elektrolyse angewandt. Ich arbeitete mit einem Pregl'schen Mikroelektrolysierapparat und schied das Quecksilber auf einer Netzelektrode bei einer Spannung von zwei Volt bei Zimmertemperatur ab. Die Gewichtszunahme der Elektrode wurde auf einer Mikrowage, die eine Wägung auf 10 Gamma genau gestattet, bestimmt. Da wir vor allem mit salpetersauren Aschelösungen zu arbeiten hatten, bestimmten wir zuerst die optimale Säurekonzentration für die elektrolytische Quecksilberabscheidung und fanden in Uebereinstimmung mit

Treadwell, daß sie bei einer Konzentration von 0,2 ccm conc. Salpetersäure auf 10 ccm Wasser liegt.

Angewandte Säuremengen	Hg, gefunden in %
10 ccm $HgCl_2$ 0,005 n + 0,2 ccm HNO_3 conc.	99,25
10 „ „ 0,005 „ + 0,4 „ „ „	98,75
10 „ „ 0,005 „ + 0,5 „ „ „	96,5
10 „ „ 0,005 „ + 0,8 „ „ „	95,0
10 „ „ 0,005 „ + 1,0 „ „ „	92,6

Wegen der beabsichtigten Versuche über die Löslichkeit von Quecksilbersalzen in Galle wurden zuerst Modellversuche mit Sublimat angestellt. Die Galle, der bekannte Mengen Sublimat hinzugefügt waren, wurde im Tschopp'schen Apparat mit Kühleraufsatz im geschlossenen System (*Rossenbeck*) mit Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd verascht. Die Veraschung ist sehr langwierig und dauert mehrere Stunden, wobei die zuerst trübe Flüssigkeit nach und nach in eine klare Lösung übergeht, indem Bröckel von oben aufschwimmenden hellgelben Massen, vermutlich Lipoide, nur langsam zum Verschwinden gebracht werden können.

Modellversuche: Verascht wurden 10 ccm frische Rindergalle, denen 1 ccm 0,05 n-Sublimatlösung zugesetzt war, mit 5 ccm Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd. Die Aschelösung wurde mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt und davon jeweils 10 ccm zur Elektrolyse verwendet. Durch Zusatz von 30%iger Natronlauge wurde die Salpetersäure soweit neutralisiert, daß der Rest freier Säure ca. 0,2 ccm conc. Salpetersäure entsprach, das ist dem oben gefundenen Säuremaximum bei der elektrolytischen Abscheidung.

10 ccm Aschelösg. elektrolys. ergibt 97,3% d. berechn. Hg-wertes.
10 „ „ „ „ 99,5% „ „ „

Löslichkeit von Quecksilberoxyd in Galle: Quecksilberoxyd wurde zuerst mit Galle einige Stunden in der Maschine geschüttelt, stehen gelassen und filtriert, 5 ccm des Filtrates mit Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd verascht, die Aschelösung auf 50 ccm aufgefüllt und je 10 ccm davon elektrolysiert; hernach wurde in obiger Weise vorgegangen.

10 ccm	Aschelösung	elektrolysiert	ergibt:	849	Gamma	Hg.
10 „	„	„	„	872	„	„
10 „	„	„	„	911	„	„
10 „	„	„	„	914	„	„

Es lösen sich also in 1 ccm Galle im Mittel ca. 885 Gamma Quecksilber, in 1 Liter Galle ca. 0,88 gr. Quecksilber.

Nach *Schik*[4]) lösen sich bei 25° C. in 1 Liter Wasser 0,0515

[4]) Z. f. physik. Chem. *42*, 155. 1902.

gr Quecksilberoxyd, das entspricht 0,0477 gr Quecksilber. So beträgt die Löslichkeit des Quecksilberoxyds in Galle das *19-fache* von seiner Wasserlöslichkeit.

Löslichkeit von Calomel in Galle: Die Bestimmung der Löslichkeit von Calomel in Galle wurde in gleicher Weise, wie für Quecksilberoxyd, vorgenommen.

1. Analyse:

10 ccm Aschelösung elektrolysiert ergibt: 78 Gamma Hg.
10 „ „ „ „ 70 „ „

2. Analyse:

10 ccm Aschelösung elektrolysiert ergibt: 75 Gamma Hg.
10 „ „ „ „ 69 „ „

In 1 Liter Wasser lösen sich bei 18^0 C. = $2{,}1 \times 10^{-3}$ Calomel = 0,0021 gr, dies entspricht 0,0019 gr Hg.

In 1 Liter Galle lösen sich ca. 73 mgr = 0,073 gr Hg.

So beträgt die Löslichkeit von Calomel in Galle das *38-fache* von seiner Wasserlöslichkeit.

Damit ist also für das Quecksilber das Entsprechende nachgewiesen, was früher in unserem Institut für das Kalzium und Magnesium gezeigt wurde, daß die sich bildenden Merkuri- und Merkuroverbindungen von der Galle im Darm in erheblichem Maße gelöst werden und auf diesem Wege zur Resorption gelangen können.

Zum Schluß möchte ich mit wenigen Worten meine chemischen Versuche zur Erklärung altbekannter medizinischer Erfahrungen heranziehen. Es ist bekannt, daß das in Wasser unlösliche Kalomel zwei Arten von Wirkungen entfalten kann. Entweder es wird vom Darm aus aufgenommen und kann so *resorptive* Wirkungen entfalten. Dazu ist es nötig, daß das Kalomel in wiederholten kleinen Dosen gereicht wird, oder umgekehrt muß man, wenn eine *laxierende* Wirkung durch Kalomel beabsichtigt wird, eine einmalige größere Dosis geben. Diese altbekannten therapeutischen Vorschriften finden ihre Erklärung in den obigen Versuchen. Es bedarf zur Resorption der unlöslichen Quecksilbersalze eines besonderen Agens, und dieses ist nicht im Darm als Depot vorhanden und steht somit auch nicht jeweils in größeren Mengen zur Verfügung, sondern es ist hauptsächlich die Galle, deren Bildung durch die Leber und Ausscheidung in den Darm besonderen eigenen Gesetzmäßigkeiten unterliegt.

Aber auch auf gewisse *pathologisch-anatomische* Erfahrungen können meine Versuche einiges Licht werfen. Sehr bekannt sind die charakteristischen Veränderungen, die Quecksilbersalze im

Verdauungskanal hervorrufen, es ist aber gleichzeitig eine alte Erfahrung, daß diese hier nicht ausführlicher zu beschreibenden Veränderungen *im Dünndarm* nicht auftreten. Dieses eigentümliche Verschontbleiben des Dünndarms (vielleicht auch das des Magens, in den Dünndarmsäfte nach *Babkin* ja fast regelmäßig eindringen, hier sind aber wohl hauptsächlich kolloide Eiweißkörper beteiligt) findet wohl seine Erklärung durch den Einfluß der Galle. Die Quecksilbersalze werden durch die Galle nämlich dadurch in erheblich höherem Maße gelöst, daß sich aus ihnen *komplexe* Salze bilden, in denen das Quecksilber nicht mehr als Kation vorhanden ist. Die Lösungen zeigen genau dasselbe Verhalten, das für die Lösungen von Quecksilberalbuminatlösungen längst bekannt ist: in ihnen ist das Quecksilber weder durch Jodkalium noch durch Natronlauge oder Ammoniak nachweisbar, ja sogar insofern auch nicht durch Schwefelammon als dabei kein Quecksilbersulfid ausfällt, sondern das entstehende Sulfid mit brauner Farbe kolloidal in Lösung bleibt. Die Entionisierung der Quecksilbersalze durch Galle führt zu einem Ausbleiben der chemischen in andern Teilen des Darmes auftretenden destruktiven Prozesse. So sind es gerade biologisch wichtige Stoffe, die das Kation Quecksilber leicht in komplexe Bindung überführen.